

Trabalho de Conclusão de
Curso – Revisão Bibliográfica

**PÚRPURA
TROMBOCITOPÊNICA
TROMBÓTICA**

Vinicius Antonuci Paes
2ª Turma de Hematologia Avançada

2012

RESUMO

A Púrpura Trombocitopênica Trombótica (PTT) descrita pela primeira vez no ano de 1924 por Moschcowitz tem como prevalência na sua maioria adultos e do sexo feminino. Trata-se de uma microangiopatia trombótica disseminada caracterizada por uma anemia hemolítica microangiopática, oclusão microvascular generalizada causada por microtrombos compostos basicamente de plaquetas e Fator von Willebrand (FvW), e trombocitopenia pelo consumo de plaquetas. A principal etiologia da PTT é deficiência funcional ou quantitativa de ADAMTS13, resultando no acúmulo de grandes multímeros de FvW no plasma. O seu diagnóstico e a terapêutica precoce na PTT é essencial para a sobrevivência do paciente. O diagnóstico da PTT, em geral, é feito por exclusão de outras possíveis causas da trombocitopenia e num procedimento hemoterápico denominado plasmaférese o seu tratamento tem grande eficácia.

INTRODUÇÃO

A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é uma doença rara com manifestação de 1 a 3 casos por milhão de pessoas por ano, que afeta ambos os sexos, sendo sua incidência duas a três vezes maior em mulheres entre 30 e 40 anos de idade e fatal que deve ser diagnosticada e tratada prontamente a fim de se obter melhor resposta terapêutica.

Descoberta em 1924 pelo pesquisador Moschowitz e é referida também como síndrome de Moschowitz. Tratava-se de uma jovem de 16 anos que acabou falecendo de uma doença desconhecida, descrita na época como "uma anemia aguda febril com trombose hialina das arteríolas terminais e capilares".

A PTT instala-se de modo rápido e é caracterizada pela oclusão difusa de arteríolas e capilares da microcirculação, levando à isquemia de tecidos. A oclusão é causada por microtrombos compostos basicamente de plaquetas e FvW que é uma glicoproteína de estrutura multimérica sintetizada exclusivamente por células endoteliais e megacariócitos. Este fator promove a adesão das plaquetas ao endotélio lesado, participa do processo de agregação plaquetária e é a proteína carreadora do fator VIII na circulação, formados após a agregação plaquetária intravascular.

As Manifestações Clínicas da PTT caracteriza-se por uma pêntade clássica constituída por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, alterações neurológicas, insuficiência renal e febre. Estes sintomas estão relacionados à presença de trombos ricos em plaquetas e FvW na microcirculação do organismo e associados, na maioria das vezes, com a deficiência funcional grave da ADAMTS13, uma metaloprotease plasmática clivadora do FvW.

O comprometimento funcional dos órgãos está diretamente relacionado ao grau de isquemia. Se os trombos ocluírem a microcirculação do cérebro ou dos rins, as consequências podem ser muito graves. No cérebro pode variar de uma simples cefaléia ao coma. Nos rins podem gerar disfunção renal com proteinúria e hematúria. De modo geral, o acometimento renal grave com anúria e uremia

excessiva não são típicos de PTT, o que é importante para distingui-la da Síndrome Hemolítica Urêmica (SHU).

A SHU é uma doença também caracterizada por trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática, mas com predominância do quadro renal, que evolui para insuficiência renal aguda. A SHU diferencia-se da PTT por acometer, com frequência, crianças menores de 3 anos de idade, de ambos os sexos, e estar associada à ocorrência de infecções, principalmente por *Escherichia coli* e *Shigella* sp. Estas bactérias são produtoras de toxinas chamada verocitotoxinas 1 e 2 que são liberadas na circulação sistêmica, causando lesão microvascular em órgãos-alvo através de um processo mediado por citocinas pró-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e as interleucinas (IL). Além da SHU, a PTT deve ser diferenciada de outras condições clínicas como anemia hemolítica autoimune, sepsis, coagulação intravascular disseminada, endocardites, entre outras.

DESENVOLVIMENTO

Na década de 80, por Joel Moake et al, ao observarem que o plasma de um paciente com PTT recorrente apresentava multímeros de FvW produzidos dentro dos megacariócitos e das células endoteliais e estocados dentro das plaquetas em grânulos e nos corpúsculos de Weibel-Palade das células endoteliais, sendo de alto peso molecular. Estes pesquisadores propuseram que, na PTT, as células endoteliais eram estimuladas de uma forma anormal a liberar os grandes multímeros de Fator von Willebrand (gmFvW) e havia deficiência de uma enzima que clivava esses multímeros.

Dessa forma, os gmFvW no plasma promoviam a agregação intravascular das plaquetas, resultando em trombose microvascular e hemólise mecânica. No entanto, foi somente em 1996 que Furlan et al. e Tsai e Lian isolaram uma protease e verificaram que essa era capaz de clivar a ligação peptídica entre a tirosina e a metionina no domínio central do FvW. Estes pesquisadores observaram que os pacientes clinicamente diagnosticados com PTT tinham deficiência desta protease. Porém, em 2001, Zheng et al. confirmaram que esta era um novo membro da família das metaloproteases ADAMTS e denominaram-na de ADAMTS13 uma sequência

arginina-glicina-aspartato, sendo seu gene localizado no cromossomo 9q34, e produzida predominantemente nos hepatócitos.

A deficiência qualitativa ou quantitativa de ADAMTS13, resultante da mutação do gene responsável por sua síntese ou pela presença de autoanticorpos inibitórios ou por outras etiologias, resultam no acúmulo de grandes multímeros de FvW no plasma. Na ausência ou deficiência desta enzima, as plaquetas circulantes aderem-se às fileiras de gmFvW e agregam-se resultando na formação de trombos microvasculares, constituídos basicamente de plaquetas e de gmFvW, seguido de hemólise e consumo de plaquetas.

Existem duas formas de PTT, as adquiridas, classificadas como imunomediadas, com a presença de autoanticorpos anti-ADAMTS13 e secundárias, com a liberação de grande quantidade de gmFvW pelas células endoteliais estimuladas, excedendo a capacidade de degradação de gmFvW. A gravidez, infecções, doenças autoimunes e o uso de drogas, tais como clopidogrel e ticlopidina são frequentemente associadas à deficiência grave de ADAMTS13 condições fisiológicas ou patológicas que estão mais relacionadas às formas imunomediadas. A Forma congênita ou também chamada de hereditária tem curso crônico e é uma doença autossômica recessiva. Nesta doença tem sido identificada ausência ou redução expressiva na atividade da ADAMTS13, essa alteração da atividade da ADAMTS13 está geralmente relacionada a uma mutação no gene desta enzima.

Não há um exame laboratorial específico para diagnosticar a PTT, mas a trombocitopenia é predominante, devido ao consumo de plaquetas, podendo ser grave, inferior a 20.000/mm³, em 25% dos pacientes. Os sangramentos estão presentes em 90% dos pacientes. O coagulograma apresenta tempo de tromboplastina parcial ativada, tempo de protrombina, fibrinogênio e degradação da fibrina normais, o que é importante para diferenciar PTT de coagulação intravascular disseminada (CID). A hemólise na PTT, de modo geral, é branda com valores de hemoglobina de aproximadamente 10,0 g/dl, no esfregaço sanguíneo é também observada à presença de hemácias policromatófilas, microesferócitos, esquizócitos, queratócitos, eritroblastos e hemácias com pontilhado basófilo, no qual, são características de anemia hemolítica microangiopática. Outras evidências

laboratoriais de hemólise intravascular incluem redução de haptoglobina, hemoglobinúria, hemossiderinúria, aumento da bilirrubina direta, desidrogenase láctica acima do nível basal (DLH). O aumento da contagem de reticulócitos também esta presente. Teste de Coombs é negativo.

O diagnóstico diferencial é feito com SHU, CID, Acidente Vascular Cerebral (AVC) seja ele isquêmico ou hemorrágico, e Eclampsia, dentre outras. A avaliação laboratorial da ADAMTS13 constitui um avanço para o diagnóstico precoce da PTT, determinado os níveis de antígenos da ADAMTS13, da sua atividade. A determinação dos níveis de antígenos desta enzima é feita por enzima imunoensaio (ELISA), mesmo utilizando pequenos peptídeos, ao invés dos multímeros FvW, não assegura o total controle da variabilidade inter e intraensaio. Os testes para a determinação da atividade de ADAMTS13 baseiam-se na clivagem de multímeros do FvW pela ADAMTS13 e na detecção posterior do FvW clivado.

A maioria dos testes propostos para detecção de anticorpos anti-ADAMTS13 faz a titulação dos anticorpos in vitro, utilizando uma mistura de plasma do paciente e plasma normal inativados a 37°C. A avaliação laboratorial da ADAMTS13 na PTT foi feita pela primeira vez por Furlan et al., pela determinação da clivagem do FvW em 30 pacientes com PTT aguda. Estes pesquisadores encontraram uma deficiência grave desta enzima em 26 dos casos (86%).

A distinção da PTT de outras condições clínicas é essencial. A medida da ADAMTS13 pode não assegurar o diagnóstico inicial e a decisão terapêutica, mas é importante para o prognóstico. Mesmo que a maioria dos pacientes com deficiência severa da ADAMTS13 não tenha insuficiência renal, a medida da sua atividade pode distinguir PTT de SHU. A avaliação da função renal é importante para diferenciar a PTT e a SHU. Na PTT o comprometimento da função renal é moderado, ao contrário do que se observa na SHU, quando o paciente apresenta insuficiência renal severa com elevação da creatinina e uréia que rapidamente atingem níveis que necessitam de diálise.

O rápido reconhecimento da PTT é importante, uma vez que a doença responde bem ao tratamento com Plasma Exchange (PE), mas está associada a uma alta taxa de mortalidade quando não tratada. Na época que antecede o

tratamento efetivo com PE, 90% dos pacientes com PTT morriam de trombose microvascular sistêmica que causava infarto do miocárdio e cerebral e insuficiência renal. Até a década de 70, quando foi introduzida empiricamente a terapia com plasma, a única opção terapêutica era a esplenectomia e os resultados eram não satisfatórios. O tratamento mais eficaz consiste no tratamento feito com PE, com ou sem insuficiência renal, mas o número de sessões de PE para a remissão é extremamente variável.

A hipótese que procura explicar a eficácia do tratamento com PE considera que a deficiência da ADAMTS13 é corrigida pela infusão de plasma fresco congelado (PFC), cerca de 40 a 60 ml / kg em cada sessão ou de sobrenadante do crioprecipitado que contém a ADAMTS13; autoanticorpos são removidos pela aférese, o que leva à retomada da atividade da ADAMTS13. A interrupção precoce da plasmaférese causa a recorrência da doença em cerca de 40% a 50% dos pacientes.

O quadro neurológico pode apresentar melhora já nas primeiras horas, e o número de hemácias e plaquetas pode começar a melhorar em 3 a 5 dias, a normalização só é observada com várias semanas. O tratamento deve ser mantido até a resolução do quadro neurológico e a normalização de LDH e plaquetas por pelo menos 3 dias. Em até 3 semanas 90% dos pacientes respondem ao tratamento. A reposição com plasma pobre em crioprecipitado que é um hemoderivado rico em fator de von Willebrand, pode ser utilizado nos casos refratários.

A corticoterapia pode ser utilizada de maneira coadjuvante à plasmaférese ou quando a plasmaférese não está disponível, o paciente deve iniciar a terapia com corticosteroides objetivando a redução da produção de anticorpos antiplaquetários. O suporte dialítico tranreduzsitório é frequentemente necessário a fim de controlar as manifestações da insuficiência renal aguda.

Nos casos de PTT refratárias, que consiste em trombocitopenia persistente com contagem de plaquetas $< 150 \times 10^9/L$ ou elevação do LDH após um total de sete trocas plasmáticas diárias de uma volemia ao tratamento inicial com plasmaférese e corticosteróide recomenda-se imunossupressão com Vincristina, Azatioprina, Ciclofosfamida, Ciclosporina ou Rituximab, porém em casos em que o paciente não responda bem ao tratamento descrito acima pode ser realizado a esplenectomia, mas os resultados não são satisfatórios e há relato de agravamento das manifestações clínicas do paciente após esse procedimento.

A Transfusão de Plaquetas somente é indicada nos casos em que a contagem de plaquetas é muito baixa e há risco de morte por hemorragia. Normalmente está contra-indicada na PTT. Considerando a alta mortalidade dos pacientes refratários aos tratamentos usuais, o transplante de células-tronco poderá constituir uma alternativa eficaz, apesar do custo e dificuldade deste procedimento.

Vários protocolos terapêuticos têm sido utilizados incluindo a administração de imunoglobulina intravenosa, prostaciclina, quimioterapia com diversas drogas e até o transplante de medula óssea, objetivando a redução da mortalidade e morbidade da PTT. A eficácia destes protocolos de tratamento tem se mostrado variável.

CONCLUSÃO

Como a PTT é uma doença pouco comum, existem poucos estudos que conduz futuros adequados para avaliar a eficácia de outras formas de tratamento, distintos da plasmaférese e infusão de plasma. A mortalidade global chega a aproximadamente 15%. Entretanto, 50% dessas mortes podem ser atribuídas a complicações do tratamento com PE ou da hospitalização, como sepse, hemorragia e trombose, e quase todos os óbitos ocorrem entre aqueles pacientes refratários na plasmaférese. Portanto quanto mais cedo iniciar a plasmaférese, menor a possibilidade de recaídas e a necessidade de estudos para esclarecer qual a melhor estratégia para reposição plasmática nas plasmaféreses terapêuticas no tratamento de primeira linha da PTT.

BIBLIOGRAFIA

ALMEIDA NETO C. et al. Púrpura trombocitopênica trombótica – remissão completa em paciente com mau prognóstico após tratamento com plasmaférese terapêutica e rituximabe. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, ano 2007, n. 30 (1), p. 71 – 74, set. 2008.

GIRELLO, A.L. Fundamentos de Imunohematologia Eritrocitária. 1 ed., São Paulo: SENAC, 2002. 205p. Acesso em: 12 de março. 2012.

LUTZKY M. et al. Púrpura trombocitopênica trombótica decorrente de infecção urinária complicada. **Revista AMRIGS**, Porto Alegre, ano 2004, n. 48 (4), p. 261 – 264, out-dez. 2004.

MEDCENTER. Disponível em: <http://www.medcenter.com/medscape/content.aspx?id=26188&langType=1046>. Acesso em: 01 de abril. 2012.

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS.

Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_purpura_trombocitop_idiop.pdf. Acesso em: 01 de abril. 2012.

POLITO, G. M.. et al. Microangiopatias trombóticas: púrpura Trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítico-urêmica. *J Bras Nefrol*, São Paulo, ano 2010, n. 32 (3), p. 303 – 315, set. 2010.

ROBBINS e COTRAN. Patologia: Bases Patológicas das Doenças – Vinay Kumar; Abulk; Nelson Fausto. Editora Elsevier. 7ª Edição.

TONACO L.C. et al. Púrpura trombocitopênica trombótica: o papel do fator von Willebrand e da ADAMTS13. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, ano 2010, n. 32 (2), p. 155 – 161, dez. 2009.

UNIVERSITY OF MARYLAND MEDICAL CENTER. Disponível em: http://www.umm.edu/esp_ency/article/000552.htm. Acesso em: 02 de abril. 2012.

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA. CRITÉRIOS PRIMÁRIOS.
Disponível em: http://www.hemorio.rj.gov.br/Html/pdf/protocolos/1_08.pdf. Acesso em: 23 de março. 2012.